



卷之三

ODE 43 28794 A1



DEUTSCHES
DATENBÜRO

A61 K 31/135
Auk 4/2
/cong 31774, crs88
11/03/93, 11/03/93,
11/03

Digitized by srujanika@gmail.com

Uraliden
Orthopädiekult. Johannes Heintz Antiquar. B.

卷之三

Fragestellung Bem. 1 o. Pkt. 10 Gestalt.

③ Transmedial erarbeitete Tendenzen sind mit verzögert Wissensstrukturausbildung

Es werden Argumente aus der Tendenztheorie auf seines Appellationsbestrebungen, also dessen die Rechtschaffenseitigkeit, die Rechtfertigung, die Verantwortlichkeit, Transparenz, wie eben die Rechenschaftsfähigkeit und die Rechenschaftsbereitschaft, von dem Prozess her abweichen.

Abstract (Basic): DE 4329794 A
Delayed release tramadol tablets contain: a) 1 or more tramadol salt which is not moisture-sensitive; and b) a matrix former comprising at least 1 cellulose ether and/or ester having a viscosity of 3000-15000 mPa·s in a

The methyl-former has a viscosity of 3000-150000 mPa.s and is esp. a methymethyl-, ethyl- or carboxymethyl-cellulose or partic. **a**
methymethylhydroxycornyl-, hydroxyethyl- or hydroxocornyl cellulose.

The content of the respective components is suitably 10-85 wt.% csp., 25-70 wt.% tramadol salt and 10-40 wt.% methylcellulose.

ADVANTAGE - The tablets provide effective relief of severe pain when taken once or twice daily, compared with the normal dosage regimen of 3-4 tablets every 4 hours.

Tramadol salt is released from the tablet independently of pH and type and amount of carrier present, with the release profile also being independent of salt content and amt. of matrix former present times daily.

DE 4329794 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel in Tablettform zur oralen Applikation, aus denen ein feuchtigkeitsunempfindliches, physiologisch verträgliches Salz von Tramadol verzögert freigesetzt wird und die pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner enthalten.

- Tramadolhydrochlorid-(1R,2S)-2-(Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid – ist ein Analgetikum, das bei starken und mittelschweren Schmerzen wirksam ist. Alle zur Zeit im Markt befindlichen Arzneiformen setzen Tramadolhydrochlorid unverzögert frei, so daß diese Arzneimittel zur Erfüllung einer guten therapeutischen Wirksumme bei anhaltenden Schmerzen 3- bis 4 mal täglich vom Patienten eingenommen werden müssen. Für die Patienten würde es daher eine Erleichterung bedeuten, wenn die Verabreichungsfrequenz auf 1- bis 2 mal täglich reduziert werden könnte.

Verschiedene prinzipielle Ausführungsformen von Retardarzneiformen sind dem Fachmann bekannt. So wird beispielsweise in dem bereits am 19. April 1960 angemeldeten Schutzrecht US 3.069.143 eine Retardablette offenbart, die einen pharmazeutisch akzeptablen hydrophilen Gummi enthält, das schnell Wasser absorbiert und bei 37°C quillt und dessen Gewichtsanteil in der Tablette wenigstens ein Drittel beträgt. Wenn die Tablette in Kontakt mit dem wässrigen Medium des Gastrointestinaltraktes gebracht wird, bildet sich eine weiche Gelbarriere auf der Tabletteneoberfläche, die einen schnellen Zerfall der Tablette und eine schnelle Wirkstofffreigabe verhindert und einen langsamem Zerfall mit der Freigabe des Wirkstoffes über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden ermöglicht. Die Beispiele zeigen jedoch, daß die Wirkstofffreisetzung aus den Tablettten vom pH-Wert beeinflußt wird. Weiterhin wird beschrieben, daß zur Freisetzung eines Wirkstoffes die äußere Gelbeschicht durch die Bewegungen im Gastrointestinaltrakt abgeschert wird, wodurch der Wirkstoff aus dem Gel freigesetzt wird. Gleichzeitig bildet sich an der dann freien Tabletteneoberfläche eine neue Gelbeschicht. Die Wirkstofffreisetzung wird daher auch durch mechanische Beanspruchung beeinflußt. Des weiteren wird beschrieben, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit vom Gewichtsverhältnis Wirkstoff zu Gummi sowie vom Gehalt an hydrophilem Gummi in der Tablette abhängt.

In US 4.249.393 (Reexamination Certificate B1 4.249.393) wird ein Trägermaterial für feuchtigkeitsunempfindliche Wirkstoffe offenbart, das zu einer festen Dosierungsseinheit geformt und gepreßt, eine regelmäßige und verzögerte Wirkstofffreisetzung nach der Varabreitung zeigt. Das Trägermaterial besteht aus einer oder mehreren Hydroxypropylmethylecellulosen oder aus einer Mischung aus einer oder mehreren Hydroxypropylmethylecellulosen und bis zu 30 Gew.-% aus Methyleellulose, Natriumcarboxymethylecellulose und/oder einem anderen Celluloseether, wobei wenigstens eine der Hydroxypropylmethylecellulosen einen Methoxygehalt zwischen 18 und 24 Gew.-%, einen Hydroxypropoxygehalt zwischen 4 und 22 Gew.-% und ein numerisches mittleres Molekulargewicht von mindestens 50 000 aufweist. Das Trägermaterial hat zu 30 Gew.-% oder weniger in der Dosierungsform enthalten und bewirkt, daß wenigstens 4 Stunden für die Freisetzung von 54,4% des feuchtigkeitsunempfindlichen Wirkstoffen auf der Dosierungsform nach der Varabreitung erforderlich sind.

In Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 3, 1 (1984) werden hydrophile Matrices, insbesondere Hydroxypropylmethylecellulosen, für orale Dosierungsformen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung beschrieben. Auf den Seiten 4 bis 6 dieses Dokumentes wird ausgeführt, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes sowohl von der Viskosität als auch vom Gewichtsanteil des eingesetzten Polymeren abhängt. Des weiteren beeinflussen Größe und Form der Dosierungsform die Freisetzung, wohingegen praktisch keine Abhängigkeit vom Herstellungsprozeß durch Granulation oder Direkttablettierung besteht. Dagegen zeigen unterschiedliche Füllstoffe in der Rezeptur einen starken Einfluß auf die Wirkstofffreisetzung. Gemäß den Abb. 16 und 18 bewirken unlösliche Füllstoffe eine Beschleunigung der Freisetzung bis zur vollständigen Auflösung der Elliptiken der kontrollierten Präzierung, unabhängig davon, ob diese Stoffe, wie zum Beispiel mikrokristalline Cellulose, quillen können oder diese Stoffe wie zum Beispiel Calciumhydrogenphosphat, nicht quillbar sind.

Aus Int. J. Pharm. 40, 223 (1987) ist bekannt, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Wirkstoffes aus einer Retardtablette, deren Matrixbildner Hydroxypropylmethylecellulose ist, vom Gewichtsverhältnis Wirkstoff zu Hydroxypropylmethylecellulose abhängt, je mehr dieses Verhältnis zu Gummen das Wirkstoffes verschoben ist, desto höher ist die Freisetzungsgeschwindigkeit. In Zubereitungen, die mehr als 30 Gew.-% Füllstoff enthalten, wird die Freisetzungsgeschwindigkeit durch die Art der verwendeten Füllstoffe bestimmt. Ein teilweise Ersetzen von Hydroxypropylmethylecellulose durch einen Füllstoff und damit verbunden eine Verringerung des Gehaltes an Hydroxypropylmethylecellulose in der Zubereitung führt zu einer Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit.

Die in J. Pharm. Sci. 77, 1292 (1988) beschriebenen Matrix-Retardtablets führen bei einer Erhöhung der löslichen Anteile in der hydrophilen Matrix zu einer Erhöhung der Präzierungsgeschwindigkeit.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, Arzneimittel in Tablettform zur oralen Applikation herzustellen, aus denen ein feuchtigkeitsunempfindliches, physiologisch verträgliches Salz von Tramadol unabhängig vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung und unabhängig von der Art und Menge der Füllstoffe verzögert freigesetzt wird. Ferner soll bei einer vorgegebenen Masse und Form der Tablette das Freisetzungprofil unabhängig vom Wirkstoffgehalt und der Menge des Matrixbildners sein. Unter "Freisetzungprofil" wird der freigesetzte Anteil des Wirkstoffes in Gewichtsprozent des gesamten Wirkstoffgehaltes aufgetragen, gegen die Untersuchungszeit variiert.

Es wurde gefunden, daß die an eine Tramadolsalz enthaltende Retardform gestellten hohen Anforderungen von einem ein feuchtigkeitsunempfindliches Tramadolsalz enthaltenden Arzneimittel in Tablettform erfüllt wird, das einen ausgewählten pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner enthält.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend Arzneimittel in Tablettform mit verzögter Wirkstofffreisetzung, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein feuchtigkeitsunempfindliches, physiologisch verträgliches Salz von Tramadol und als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens einen Celluloseether und/oder Celluloseester, der in einer 2 gew.-%igen wässrigen Lösung bei 20°C eine Viskosität zwischen 1000 und

150 000 mPa·s aufweist.

Vorzugsweise werden als pharmazeutisch akzeptable Matrixbildner Celluloseether und/oder Celluloseether eingezählt, die in einer 2 gew.-%igen wäßrigen Lösung bei 20°C eine Viskosität zwischen 10 000 und 150 000 mPa·s besitzen. Besonders geeignete pharmazeutisch akzeptable Matrixbildner sind ausgewählt aus der Gruppe der Methylhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen, Methylcellulosen, Ethylcellulosen und Carboxymethylcellulosen und insbesondere ausgewählt aus der Gruppe der Methyhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen und Hydroxypropylcellulosen.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln liegt der vorzugsweise freizusetzende Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 85 Gew.-% und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-%. Besonders bevorzugt werden Arzneimittel mit einem vorzugsweise freizusetzenden Wirkstoffgehalt zwischen 25 und 70 Gew.-% und einem Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-%.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln können als weitere Bestandteile pharmazeutisch gebräuchliche Hilfstoffe wie Füllstoffe, beispielsweise Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat, sowie Gels, Schmier- und Fließregulierungsmittel, beispielsweise hochdisperses Siliciumdioxid, Talcum, Magnesiumstearat und/oder Stearinat, enthalten sein, deren Gesamtgehalt in der Tablette zwischen 0 und 80 Gew.-% vor, usw. zwischen 8 und 62 Gew.-% liegt.

Vielfach ist die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Wirkstoffes in einem Arzneimittel vom pH-Wert abhängig. Dieser kann während der Gastrointestinalpassage des Arzneimittels in einem pH-Wert-Bereich von unter 1 bis etwa 8 schwanken. Diese Schwankungen können von einer einzelnen Person zur anderen verschiedenen sein. Auch kann bei ein und derselben Person von einer Einnahme zur anderen ein unterschiedliches pH-Wert-Zeit-Profil während der Gastrointestinalpassage gegeben sein. Ist die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus dem Arzneimittel vom pH-Wert abhängig, so kann dies zu unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten in-vivo führen. Die Freisetzungaprofile eines Tramadoläthers aus einem erfindungsgemäßen Arzneimittel sind jedoch überraschenderweise unabhängig vom pH-Wert wie er physiologisch während der Gastrointestinalpassage auftreten kann. Die Freisetzungprofile bei einem Umgebungs-pH-Wert von 1,2, 4,0 und 6,0 sind sowohl untereinander identisch als auch im Vergleich zur Pratherzung während eines pH-Wert-Zeit-Profil von pH 1,2 über pH 2,3 und pH 6,0 bis zu pH 7,2.

Im Gegensatz zu dem vorgenannten Stand der Technik ist die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Tramadoläthers aus einem erfindungsgemäßen Arzneimittel sowohl unabhängig von der in einer 2 gew.-%igen Lösung zwischen 3000 und 150 000 mPa·s liegenden Viskosität des Matrixbildners als auch unabhängig vom Gehalt des Matrixbildners sowie der Füllmittelpartikel im Arzneimittel.

Des Weiteren ist es für das Freisetzungaprofil einer erfindungsgemäßen Tramadoläther enthaltenden Retardatablette unerheblich, ob bei sonstigen unveränderten Abmessungen und unveränderter Zusammensetzung, bezogen auf den Wirkstoff, den Matrixbildner und die fakultativen Bestandteile, z.B. Füllstoff ein wasserlöslicher Füllstoff, beispielsweise Lactose, ein unlöslicher, in wäßrigem Medium nicht quellender Füllstoff, beispielsweise Calciumhydrogenphosphat, oder ein unlöslicher, in wäßrigem Medium quellender Füllstoff, beispielsweise mikrokristalline Cellulose, eingesetzt wird. Alle derartigen Arzneimittel haben deckungsgleiche Freisetzungprofile.

Da insbesondere Tramadolhydrochlorid in wäßrigem Medium gut löslich ist und aufgrund des Standes der Technik der Anteil löslicher Bestandteile in der Arzneimittelzusammensetzung einen Einfluß auf die Freisetzungsgeschwindigkeit hat, sollten Zubereitungen mit unterschiedlichem Gehalt an einem Tramadoläther unterschiedliche Freisetzungprofile haben. Ebenso sollte aufgrund des Standes der Technik eine Änderung des Verhältnisses Tramadoläther zu Matrixbildner zu einer Veränderung des Freisetzungaprofils führen. Überraschenderweise zeigt sich aber, daß erfindungsgemäße Arzneimittel mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt, in denen die Gesamtmenge an sauerstoffempfindlichen, physiologisch verträglichen Tramadoläther und löslichem oder unlöslichem Füllstoff konstant gehalten wurde, bei ansonsten unveränderten Abmessungen, unverändertem Gesamtgewicht und unveränderter Zusammensetzung der Tablette, bezogen auf den Matrixbildner und die fakultativen Hilfstoffe identische Freisetzungprofile aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können sowohl als einfache Tablette als auch als überzogene Tablette, beispielsweise als Filmtabletts oder Drageés vorliegen. Für die überzogenen Tablettentypen können ein oder mehrere Überzugschichten verwendet werden. Als Überzugsmaterial eignen sich bekannte Methylhydroxypropylcellulosen, die das Freisetzungprofil der erfindungsgemäßen Arzneimittel nur geringfügig beeinflussen. Dem Fachmann bekannte Diffusionsüberläufe, beispielsweise auf Basis von quellbaren, aber wasserunlöslichen Poly(meth)acrylsäure, führen zu noch starker gebremsten Wirkstofffreisetzung aus erfindungsgemäßen Arzneimitteln. Der wirkstoffhaltige, den Wirkstoff retardiert freisetzende Tablettenkern mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 85 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 25 und 70 Gew.-%, kann mit zusätzlichen Wirkstoffen, die nicht retardiert sind, initialisiert freigesetzt werden, durch verschiedene, dem Fachmann bekannte Verfahren, beispielsweise Dragieren, Aufspritzen aus Lösungen oder Suspensionen oder durch Pulversonderragverfahren umhüllt sein. Weitere Ausführungsformen stellen Mehrschicht- und Manteltablettentypen dar, bei denen mindestens ein Tramadoläther in einer oder mehreren Schichten der Mehrschichttablette mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 45 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 25 und 70 Gew.-% bzw. im Kern der Manteltablette mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 25 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 25 und 70 Gew.-% durch einen pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner retardiert freigesetzt wird und die Freisetzung eines Tramadoläthers in einer oder mehreren Schichten der Mehrschichttablette bzw. der äußeren Mantelschicht der Manteltablettentypen erfolgt. Mehrschicht- und Manteltablettentypen können ein oder mehrere wirkstofffreie Überzüge enthalten.

Die Herstellung erfindungsgemäßer Arzneimittel ist durch eine hohe Reproduzierbarkeit der Freisetzungsei-

genschaften der erhaltenen Wirkstoffzusammensetzungen gekennzeichnet. Während einer Lagerzeit von mindestens einem Jahr tritt keine Änderung des Freisetzungssprofils erhebungsmaßiger Arzneimittel ein.

Bei täglich einmaliger oder zweimaliger Einnahme einer erhebungsgemäßigen Tablette durch den Patienten wird eine gute therapeutische Wirksamkeit bei vorhanden starken Schmerzen erzielt.

Beispiele

Beispiel 1

19 Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Methylhydroxypropylecellulose Typa 2208, 100 000 mPa·s	25 mg
(Hersteller Dow Chemical Company, Midland/USA)	
Calciumhydrogenphosphat	62 mg
hochdisperzes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	3 mg

20 wurden in einer Ansatzgröße von 200 g in folgender Weise hergestellt

Alle Bestandteile wurden durch ein 0,63 mm Sieb gegeben, in einem Kubanischen 10 Minuten gemischt und auf einer Korsch 8K G Exzentertablettenpresse zu Tabletten mit einem Durchmesser von 3 mm, einem Wellenradius von 3,5 mm und einem mittleren Gewicht von 255 mg geprägt.

21 In gleicher Weise wurden Matrixtabletten mit einem Gewicht von 255 mg pro Tablette und folgende Zusammensetzung pro Tablette hergestellt

Tramadolhydrochlorid	150 mg
Methylhydroxypropylecellulose Typa 2208, 100 000 mPa·s	85 mg
Calciumhydrogenphosphat	12 mg
hochdisperzes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	3 mg

22 Die In-vitro-Freisetzung von Tramadolhydrochlorid aus den Arzneimittelbereitungen wurde nach DAB 10 in einer Blattkratzapparatur bestimmt. Die Temperatur des Lösungsmediums betrug 37°C und die Umdrehungsgeschwindigkeit des Röhrens 75 Umdrehungen/Minute. Zu Beginn der Untersuchung wurde jede Tablette in jeweils 600 ml künstlichem Magensaft mit einem pH-Wert von 1,2 gegeben. Nach 30 Minuten wurde durch Zugabe von Natronlauge der pH-Wert auf 2,3, nach weiteren 90 Minuten auf 3,5 und nochmals 60 weiteren

23 Minuten auf 7,2 erhöht. Die zu den vorgenannten Zeitpunkten im Lösungsmedium befindliche freigesetzte Wirkstoffmenge wurde spektrophotometrisch bestimmt. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 3) ermittelt:

24 Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%	
	100 mg Tramadolhy- drochlorid	150 mg Tramadolhy- drochlorid
25 30	26	25
60	39	37
120	57	56
260	84	86
270	99	98

26 Die In-vitro-Freisetzungskurven der Tabletten enthaltend 100 mg oder 150 mg Tramadolhydrochlorid sind in Abb. 1 dargestellt.

Beispiel 2

27 Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette:

Tremodalhydrochlorid	200 mg
Methylhydroxypropylcellulose Type 2208, 100 000 mPa·s.	105 mg
(Hersteller Shin Etsu, Tokio/Japan)	
Calciumhydrogenphosphat	36 mg
hochdisperses Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 525 g in folgender Weise hergestellt:

Tremodalhydrochlorid, Methylhydroxypropylcellulose, Calciumhydrogenphosphat sowie je 50% der gesamten Menge an Siliciumdioxid und Magnesiumstearat wurden durch ein 0,3 mm Sieb gegeben und in einem Kubusmixer 10 Minuten gemischt. Die erhältene Mischung wurde auf einer Korsch BK 0 Exzentertablettenpresse zu Prällingen mit einem Durchmesser von 20 mm kompaktiert.

Nach Brechen der erhaltenen Prällinge mittels eines 1 mm Siebes wurden die restlichen Mengen an Siliciumdioxid und Magnesiumstearat zugeschüttet. Anschließend wurde die erhaltene Mischung auf einer Korsch BK 0 Exzentertablettenpresse zu Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, einem Wölbungsradius von 8 mm und einem mittleren Gewicht von 350 mg gepreßt.

Die In-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 2) wurden erhalten:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	22
60	32
120	48
300	76
720	100

Beispiel 3

Die nach Beispiel 2 hergestellten Tabletten wurden mittels Wursterverfahren mit einer Lackuspension folgender Zusammensetzung überzogen:

Eudragit RL 202 (Hersteller Röhm, Darmstadt)	18,2 Gew.-%
Talcum	8,2 Gew.-%
Titandioxid	6,5 Gew.-%
Polyethylenglykol 6000 (Hersteller: Hoechst AG, Frankfurt)	1,8 Gew.-%
Triethylcitrat	1,1 Gew.-%
demineralisiertes Wasser	64,4 Gew.-%

Das Durchschnittsgewicht der eingesetzten Tablettenkerne wurde durch den Lackauftrag um 20 mg erhöht. Die In-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes aus den Filmtabletten wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 2) erhalten:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	10
60	22
120	39
300	69
720	98

Beispiel 4

Wie in Beispiel 2 beschrieben, wurden Tabletten mit einem mittleren Gewicht von 350 mg hergestellt, in denen jedoch Calciumhydrogenphosphat durch 36 mg mikrokristalline Cellulose PH 101 (Hersteller FMC, Philadelphia/USA) und Methylhydroxypropylcellulose entweder durch 105 mg Methylhydroxypropylcellulose Type 2208 mit einer Viskosität von 15 000 mPa·s (Hersteller: Shin Etsu) oder durch 105 mg Methylhydroxypropylcellulose Type 2208 mit einer Viskosität von 50 000 mPa·s (Hersteller: Shin Etsu) ersetzt wurden. Die In-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 3) erhalten:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-% der Tabletten, enthaltend den Matrixbildner mit der Viskosität	
	15 000 mPas	50 000 mPas
30	23	23
60	35	34
120	51	50
300	79	79
720	103	103

Die In-vitro-Freisetzungskurven der Tablettenzubereitungen, die Methylhydroxypropylezellulose mit einer Viskosität von 15 000 mPa·s oder Methylhydroxypropylezellulose mit einer Viskosität von 50 000 mPa·s enthalten, sind in Abb. 2 dargestellt.

Beispiel 3

Wie in Beispiel 2 beschrieben, wurden Tabletten mit einem mittleren Gewicht von 150 mg und folgender Zusammensetzung pro Tablette hergestellt:

Tramadolhydrochlorid	300 mg
Methylhydroxypropylezellulose Type 2208, 50 000 mPa·s (Hersteller Shin Etsu)	50 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	91 mg
hochdisperses Triciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

Die In-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht, wobei folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 3) erhalten wurden:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	21
60	33
120	49
300	78
720	98

Die In-vitro-Freisetzungskurven der Tabletten, die entweder 50 mg, entsprechend 14 Gew.-%, oder 105 mg, entsprechend 39 Gew.-% (siehe Beispiel 4) Methylhydroxypropylmethylezellulose mit einer Viskosität von 50 000 mPa·s enthalten, sind in Abb. 3 dargestellt.

Beispiel 4

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette:

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Methylhydroxypropylezellulose Type 2910, 10 000 mPa·s (Hersteller Dow Chemical Company)	40 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	26 mg
hochdisperses Triciumdioxid	2 mg
Magnesiumstearat	2 mg

wurden in einer Ansetzgröße von 510 g gemäß Beispiel 2 hergestellt. Die erhaltenen Tabletten hatten einen Durchmesser von 8 mm, einen Wölbungsradius von 7,5 mm und ein mittleres Gewicht von 170 mg.
Die In-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 2) erhalten:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	25
60	40
120	59
300	89
720	100

Beispiel 7

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette:

Tramadolhydrochlorid	150 mg
Hydroxypropylcellulose 10 000 mPa·s (Klucel® HXF, Hercules, Düsseldorf)	109 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	86 mg
hochdisperses Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

wurden gemäß Beispiel 2 in einer Ansatzgröße von 250 g hergestellt. Die In-vitro-Preisetzunguntersuchung gemäß Beispiel 1 lieferte folgende Werte (Mittelwerte aus n = 2):

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	25
60	33
120	50
300	75
720	100

Beispiel 8

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette:

Tramadolhydrochlorid	150 mg
Hydroxyethylcellulose 100 000 mPa·s (Natreo® HHX, Hercules, Düsseldorf)	109 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	86 mg
hochdisperses Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

wurden gemäß Beispiel 2 in einer Ansatzgröße von 250 g hergestellt. Die In-vitro-Preisetzunguntersuchung gemäß Beispiel 1 lieferte folgende Werte (Mittelwerte aus n = 2):

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	20
60	32
120	48
300	75
720	100

Patentansprüche

- Arzneimittel in Tablettenform mit verzögter Wirkstofffreisetzung, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein feuchtigkeitsunempfindliches, physiologisch verträgliches Salz von Tramadol und als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens einen Celluloseether und/oder Celluloseester, der in einer 2 gew.-%igen wässrigen Lösung bei 20°C eine Viskosität zwischen 3000 und 150 000 mPa·s aufweist.
- Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens einen Celluloseether und/oder Celluloseester mit einer Viskosität zwischen 10 000 und 150 000 mPa·s in einer 2 gew.-%igen wässrigen Lösung bei 20°C enthält.
- Arzneimittel nach einem oder beiden der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens eine Substanz ausgewählt aus der Gruppe der Methyhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen, Methylcellulosen, Ethylcellulo-

*... und Carbo-*alpha*-methylcellulosen enthalte*

4. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens eine Substanz ausgewählt aus der Gruppe der Methylhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen und Hydroxypropylcellulosen enthält.
5. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der verzögert freizusetzende Wirkstoffgehalt zwischen 15 und 65 Gew.-% und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-% liegt.
6. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der verzögert freizusetzende Wirkstoffgehalt zwischen 25 und 70 Gew.-% und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-% liegt.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

Abbildung 1:

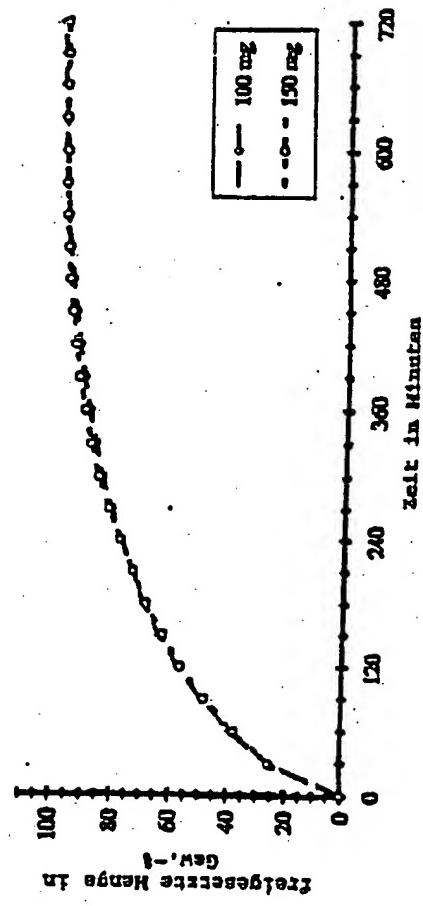


Abbildung 1: In-vitro-Präzessionskurven von Tramadolhydrochlorid aus den nach Beispiel 1 hergestellten Tabletten, enthaltend 100 mg oder 150 mg Mittostoff

408 070/101

Abbildung 2

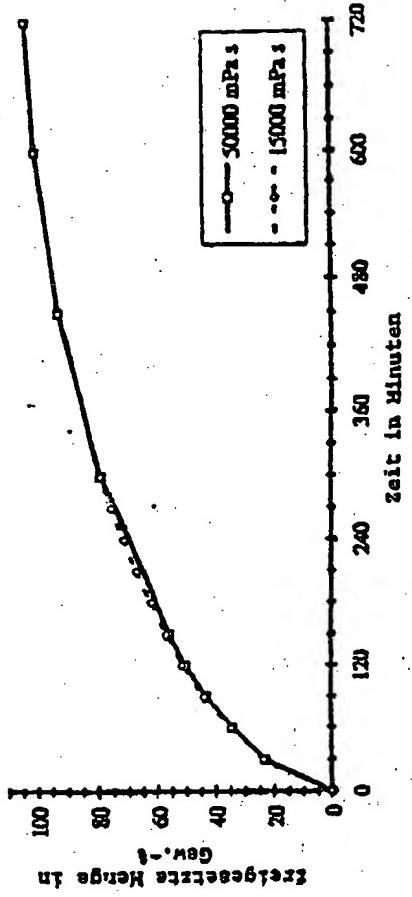


Abbildung 2: in-vitro-Freisetzungskurven von Transadolhydrochlorid aus den nach Beispiel 4 hergestellten Tablettens, enthaltend Methylhydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von entweder 15.000 cPAs oder 50.000 cPAs

